

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

N° 643

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

MONIQUE FRANCOIS (née REMY)

née le 28 Août 1942 à NEVERS (Nièvre)

Ancienne Externe Des Hôpitaux De Paris

LA PLACE DES VIRUS DANS L'ETIOLOGIE DES DIARRHEES INFANTILES

Président : Monsieur JULIEN MARIE, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

MONIQUE FRANCOIS (née REMY)

née le 28 Août 1942 à NEVERS (Nièvre)

Ancienne Externe Des Hôpitaux De Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

LA PLACE DES VIRUS DANS L'ETIOLOGIE DES DIARRHEES INFANTILES

Président : Monsieur JULIEN MARIE, Professeur

FACULTE DE MEDICINE DE PARIS

THESE

ANNEE 1970

pour le

DOCTORAT EN MEDICINE

(Origine d'Etat)

PAR

MONIQUE FRANCOIS (née REMY)

née le 28 Août 1942 à NEVERS (Nièvre)

docteur en Médecine des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE



LA PLACE DES VIRUS DANS L'ÉTILOGIE DES DIARRHÉES INFANTILES

Président : Monsieur JULIEN MARIE, Professeur

LA PLACE DES VIRUS DANS L'ETIOLOGIE
DES DIARRHEES INFANTILES

-:-

A tous ceux qui m'ont prodigué leur enseignement
au cours de mes stages d'externat dans les
services parisiens,

Monsieur le Professeur Agrégé LEBEAU,

Monsieur le Professeur SICARD,
Membre de l'Académie de Chirurgie,

Monsieur le Professeur Agrégé SORS,

Monsieur le Professeur LIEVRE,

Monsieur le Docteur UHRY,

Monsieur le Professeur ANDRE,

Monsieur le Professeur BRISSAUD,

Soyez assurés de ma profonde reconnaissance.

A mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Julien MARIE,

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris,
Médecin des Hôpitaux,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

En remerciement pour le très grand
honneur qu'il m'a fait en acceptant
la présidence de cette thèse.

A mes Parents,

A mes Beaux-Parents,

A mon Mari,

A ma Fille,

A toute ma Famille,

Et à tous ceux qui me sont chers.

I - INTRODUCTION

-:-

Le syndrome diarrhéique est d'observation fréquente en médecine infantile. Ou bien il apparaît au cours d'une affection organique ou fonctionnelle connue, ou à diagnostiquer, ou bien il se présente isolément, entraînant tôt ou tard des complications, mais persistant aussi longtemps que son étiologie n'a pas été établie avec précision, ni, partant, un traitement approprié mis en route

C'est pourquoi le diagnostic étiologique d'une diarrhée infantile est une impérieuse nécessité, mais qui n'est pas toujours facile à atteindre. Les deux grandes variétés étiologiques des diarrhées chez l'enfant et d'ailleurs aussi **chez** l'adulte, sont microbiennes d'une part, parasitaires d'autre part. Mais il n'est pas rare que les examens effectués dans ce sens reviennent négatifs. COUVREUR, récemment, écrivait qu'il s'en faut que la diarrhée, une des causes essentielles de morbidité du nourrisson, soit toujours expliquée par une infection bactérienne. En l'absence d'infection parentérale, les coprocultures ne sont positives que dans 26 à 60 pour 100 des cas, selon les statistiques et le mode de recrutement des petits malades; on se trouvera, dans les cas positifs, devant des germes tels que *Escherichia Coli* pathogène, *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas*. Faute d'un diagnostic bactério-

logique, on parle alors de diarrhée virale. Encore faut-il en faire la preuve, d'autant plus que son existence a été controversée, au moins en France. Ce sont les chercheurs d'outre-Atlantique qui, à la suite de SABIN, ont permis d'affirmer la réalité d'une étiologie virale dans certaines diarrhées, ce que LEPINE, en France, avait d'ailleurs également démontré.

La distinction entre infection microbienne et infection virale est primordiale, les antibiotiques bactériostatiques sont inopérants sur les virus. De plus, nous le verrons, le diagnostic de diarrhée d'origine virale est utile parce qu'il permet l'abstention de toute thérapeutique anti-infectieuse spécifique.

Le diagnostic de diarrhée parasitaire implique lui aussi des mesures thérapeutiques spécifiques, dont l'application sera d'autant plus efficace qu'elle aura été plus précoce. Mais à côté des formes microbiennes, virales et parasitaires, les progrès de la biochimie ont permis d'isoler d'autres étiologies, en particulier celles qui se rattachent à des enzymopathies, congénitales, héréditaires, dangereuses lorsqu'on laisse se produire leurs redoutables conséquences.

Nous pensons donc que le diagnostic étiologique d'une diarrhée infantile est un geste d'une extrême importance, parce qu'il implique des décisions thérapeutiques, et également d'abstentions de certaines interventions médicamenteuses intempestives et parfois même dangereuses.

Grâce aux récentes acquisitions de la physiologie normale et pathologique de l'absorption intestinale, il a été

possible de distinguer un vaste groupe de diarrhées chroniques de l'enfance, ni infectieuses, ni parasitaires, mais d'origine biochimique.

Notre modeste travail conservera une perspective purement pratique, tout en faisant appel aux données actuelles de la virologie et de l'enzymologie permettant des diagnostics étiologiques longtemps méconnus, faute de moyens d'exploration appropriés.

Soupçonnée en 1931 par MAC LEAN, l'origine virale de certaines diarrhées fut établie expérimentalement par LIGHT et HODES en 1943:

Au cours de quatre épidémies de crèche à Baltimore et à Washington, ces auteurs isolent un virus filtrant dans les selles d'enfants diarrhéiques.

- Les quatre souches possèdent des caractères identiques:
- reproduction de la maladie chez le jeune veau par instillation naso-pharyngée.
 - développement d'anticorps neutralisants chez les enfants convalescents de la maladie spontanée et chez le jeune veau guéri de la maladie expérimentale.
 - absence de virus chez le nourrisson et chez le jeune veau indemnes de diarrhée.

Le virus est thermostable et résistant aux températures inférieures à 70°.

En 1947 CUMMINGS (Michigan) isole un virus des selles de nouveau-né diarrhéique, virus identique ou très voisin de celui de LIGHT et HODES.

Des expériences ont été pratiquées chez des volontaires aux Etats Unis et au Japon.

En 1945: REIMANN, HODGES et PRICE, au cours d'une sévère épidémie de diarrhée, reproduisent la maladie chez des volontaires par nébulisation et inhalation d'un filtrat de selle. L'ingestion du filtrat ne reproduit pas la maladie.

En 1947: GORDON, INGRAHAM et KORNS relatent la production de diarrhée chez des volontaires par l'administration orale de suspension de selles filtrées et de prélèvements de gorge, provenant de sujets souffrant de diarrhée épidémique (Hopital municipal Marcy de New-York). La maladie n'a pu être transmise par inhalation de l'agent filtré.

L'immunité spécifique a pu être démontrée par la résistance des sujets à une nouvelle infection, mais ceci pendant une courte période.

Cliniquement, la durée moyenne de l'incubation est de trois jours, les signes principaux: nausées, vomissements, crampes abdominales, selles liquides "purée de pois", peu ou pas de fièvre. Dans l'ensemble, la maladie est peu grave la guérison rapide et spontanée.

En 1953, JORDAN, GORDON et DORRANCE font la démonstration d'un autre agent non bactérien isolé à partir des selles, d'une famille de Cleveland (Ohio).

En utilisant des volontaires, cet agent "F S" a été étudié et comparé à l'agent "MARCY" de GORDON et col..

L'agent "F S" a une incubation de 27 heures, et produit de sévères symptômes, notamment de la fièvre.

Là aussi on a la preuve d'une immunité spécifique.

En 1953, GORDON, MENEELY, CURRIE et CHICOINE, publient une étude sur l'agent "MARCY", après trois ans de stockage dans la glace, et ses effets sur des volontaires.

Un examen complet comprenant des prélèvements de sang d'urines, de liquide céphalo-rachidien, et des tests hépatiques, ne montre pas d'anomalie chez des volontaires ayant reçu l'agent "MARCY" et chez lesquels une diarrhée a été provoquée.

En 1948, des auteurs japonais YAMAMOTO, ZENNOYOSI, YANAGITA et KATO, et en 1953: KOJIMA, FUKUMI et ISHIMARU, reproduisent la maladie chez des volontaires par ingestion de filtrat de selles de sujets diarrhéiques.

L'utilisation de cultures sur tissu (rein de singe, ENDERS 1949) devait permettre de franchir une étape capitale en réussissant à isoler de nombreux virus cytopathogènes à partir des selles.

SABIN, LEPINE, par des enquêtes épidémiologiques, réussirent à préciser la pathologie virale responsable de syndromes diarrhéiques chez l'homme.

Notre travail comprendra deux parties:

- la première exposera la classification des diarrhées non infectieuses, non parasitaires, et nous verrons la multiplicité de leurs possibles étiologies.

- la seconde partie sera plus spécialement consacrée aux diarrhées d'origine virale; nous citerons les principaux

virus en cause, entérovirus tels que coxsackie, virus polio-myélitique et surtout virus ECHO avec ses différentes souches. Nous décrirons le tableau clinique de la diarrhée virale, qui peut se présenter en cas sporadiques, mais, plus souvent, en épidémie saisonnière. Nous verrons que le traitement est surtout symptomatique, orienté vers la lutte contre les conséquences néfastes de la diarrhée en tant que telle, sans qu'il y ait à combattre l'agent causal pathogène, puisqu'il n'existe pas encore actuellement de thérapeutique spécifique efficace.

II - CLASSIFICATION DES DIARRHEES NI INFECTIEUSES , NI PARASITAIRES.

Il est bien évident que devant une diarrhée persistante chez l'enfant, une série d'examens s'impose, dont le but est de définir, ou d'exclure, les diagnostics étiologiques, en commençant par les plus fréquemment observés, puis en épuisant successivement tous les autres moyens d'exploration.

On pensera donc d'abord à une origine infectieuse, Salmonella Escherichia Coli, Shigella, dont il sera facile d'exclure la responsabilité. Il en est de même pour l'origine parasitaire de la diarrhée devant laquelle on se trouve. Des recherches systématiques ont montré que très souvent, ces germes pathogènes sont absents, et d'autres causes sont donc à rechercher, parmi lesquelles un virus entéro-pathogène.

Une classification étiologique et pathogénique des diarrhées chroniques de l'enfant, en dehors des origines infectieuses et des origines parasitaires, a été mise au point aux Premières Journées Internationales de Pédiatrie en 1966 et acceptée par la plupart des auteurs.

Premier groupe: diarrhées chroniques par déficit des sels et acides biliaires. On les trouve dans:

- l'atrésie des voies biliaires,
- la lithiase du cholédoque,

- les kystes des voies biliaires,
- les cirrhoses du foie,
- les hépatites,
- les fistules biliaires externes et les drainages biliaires prolongés.

Il est bien évident que de telles étiologies ne sauraient poser de problèmes de diagnostic, la diarrhée étant la complication d'une affection ou d'une lésion antérieurement connue.

Deuxième groupe: diarrhées chroniques par déficit des ferments pancréatiques.

La mucoviscidose, fibrose kystique du pancréas, est actuellement bien connue, et le pédiatre sait y penser. Il s'agit d'une erreur innée du métabolisme entraînant une augmentation de la viscosité de la plupart des sécrétions muqueuses, par modification des mucoprotéines.

Dans ce même groupe, nous trouvons des affections qui ne sauraient échapper aux investigations usuelles:

- l'hypoplasie congénitale du pancréas,
- la pancréatite héréditaire familiale,
- les pancréatites chroniques,
- les pancréatites par dénutrition protidique,
- l'absence congénitale de lipase pancréatique.

Le troisième groupe étiologique de diarrhées chroniques infantiles a pris une place importante ces derniers temps, parce que les progrès de la biochimie ont permis de les dépister et d'en étudier le mécanisme: il s'agit des enzymo-

pathies intestinales dominées par les intolérances aux sucres.

Celles-ci peuvent provenir d'un déficit des enzymes hydrolysantes intestinales, donnant lieu aux intolérances au lactose.

aux intolérances congénitales et héréditaires au saccharose et à l'iso-maltose.

aux intolérances multiples aux polymères des monosaccharides,

aux intolérances secondaires enfin.

Dans le même groupe d'enzymopathies intestinales, il faut faire figurer la maladie coeliaque, la sprue tropicale et non tropicale, l'absence congénitale en beta-lipoprotéines avec acanthocytose, enfin les intolérances à la beta-lactoglobulines et autres allergies au lait et aux protides en général.

Parmi les formes dysmétaboliques congénitales de diarrhée infantile, nous citerons la diarrhée chlorée congénitale avec alcalose métabolique, rarement observée, d'apparition très précoce. Les selles très diluées dans un grand volume d'eau donnent des coprocultures négatives, la diarrhée résiste aux antibiotiques, aux antidiarrhéiques, au régime. Infirmité plus que syndrome, avec parfois retard de développement physique et psychique.

Le quatrième groupe de la classification des Pédiatres en 1966 réunit diverses lésions intestinales:

- lésions inflammatoires: entérite régionale, iléocolite, tuberculose intestinale, lambliaze.
- lésions néoplasiques, lymphosarcomes, maladie de Hodgkin,

leucémies.

- lésions infiltrantes, telles qu'on en observé dans les scléro-dermies, les amyloïdoses.

enfin dans ce groupe interviennent les lésions par résection, anastomose; fistule intestinale, par malformation, malrotation, diverticulose.

Le cinquième groupe enfin réunit les faits de blocage du drainage lymphatique, dans la maladie de Whipple, dans les formations tumorales mésentériques.

Diverses étiologies peuvent évidemment coexister, rendant alors difficile la mise en cause de l'élément responsable principal.

J.P. BADER envisage, dans les diarrhées chroniques non parasitaires, en dehors de toute intervention à l'étage digestif, en présence de clichés radiologiques normaux ou sub-normaux, sans anomalies spécifiques, une classification topographique des étiologies possibles, étage par étage:

colon, grêle, pancréas, estomac.

les diarrhées chroniques d'origine colique sont pour lui les fausses diarrhées des constipés, avec alternance des selles liquides et des périodes de constipation; les selles, à l'examen coprologique, apparaissent surdigérées, avec absence totale de cellulose et d'amidon; le traitement de la constipation fait rapidement disparaître cette fausse diarrhée.

Une variante, selon BADER, est représentée par la diarrhée des laxatifs, les selles liquides ayant été artificiellement provoquées. La diarrhée des antibiotiques de-

vrait être facile à diagnostiquer; la formule coprologique est d'ailleurs caractéristique, avec sa suppression de flore iodophile, son absence de digestion des amidons et de la cellulose, avec la présence bilirubine non transformée.

Les diarrhées chroniques d'origine grêlique sont essentiellement la sprue, maladie coeliaque chez l'enfant, par malabsorption, avec son aspect histologique caractéristique de disparition des villosités normales de la muqueuse duodéno-jéjunale, avec la disparition de la diarrhée dès suppression du gluten.

Les déficits en maltose, saccharose, lactose, donnent des diarrhées grêliques de fermentation par dégradation bactérienne des sucres non hydrolysés. Le diagnostic est histologique mais aussi biologique, par incubation d'un fragment biopsié avec le diholoside supposé déficient. Les tests de surcharge et de suppression alimentaire du sucre incriminé confirmeront le diagnostic étiologique de la diarrhée. Des affections rares du grêle sont diagnostiquées par l'histologie d'un fragment de muqueuse biopsiée au niveau de l'étagé duodéno-jéjunale: maladie de Whipple, avec dans la sous-muqueuse des dépôts PAS positifs, par présence de résidus bactériens objectivés en microscopie électronique.

Amyloïdose avec ses dépôts caractéristiques de substances métachromatiques.

C'est également par l'étude histochimique de la muqueuse duodéno-jéjunale biopsiée, que l'origine de certaines diarrhées chroniques sera établie; sclérodermie, mastocytose, lymphomatose digestive diffuse et aussi devant une atrophie des villosités, absorption de certaines drogues, tétracy-

cline, antimitotiques.

BADER cite encore une jéjunite infectieuse primitive une sténose de l'artère mésentérique, enfin une origine métabolique agamma-globulinémie, abétalipoprotéïnémie, diabète, cirrhose, comme susceptibles de provoquer des diarrhées chroniques de diagnostic étiologique délicat.

Au niveau de l'arbre bilio-pancréatique, la diarrhée provient des pancréatopathies congénitales et acquises, citées plus haut, d'un ictère rétentionnel.

Enfin, il faut citer les diarrhées chroniques d'origine gastrique, par achlorhydrie, ou, au contraire, par hyperchlorydrie.

De cette rapide énumération, il ressort que les causes de diarrhée chronique sont variées et multiples. Certains diagnostics s'imposent, reconnus en premier, et expliquent amplement la diarrhée. Mais dans d'autres cas, chez l'enfant, la diarrhée se présente isolément, et c'est alors qu'étant exclues des causes microbiennes et parasitaires, la notion d'une cause virale doit être envisagée, comme nous allons le voir dans les pages qui suivent.

III - LES DIARRHEES A VIRUS

Dans de très nombreux cas, un syndrome diarrhéique se présente, chez l'enfant, isolément, sans aucune autre anomalie organique, lésionnelle ni fonctionnelle. On entreprend alors les classiques examens de laboratoire propres à établir la cause du trouble: or, ceux-ci reviennent négatifs pour une infection bactérienne. Selon les statistiques en effet, on ne trouve les germes entéro-pathogènes: *Escherichia Coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas*, que dans 25 à 60 pour 100 des cas. Force est donc de trouver une origine à ces diarrhées non microbiennes, non parasitaires. Quant aux autres étiologies énumérées précédemment, elles sont plus ou moins facilement éliminées, par des explorations fonctionnelles, radiologiques, des examens histologiques des dosages biochimiques. En présence de réponses négatives on aura alors tendance à évoquer une diarrhée à virus, dont la réalité est parfois encore controversée. Pourtant, les faits cliniques, épidémiologiques, virologiques, s'accumulent actuellement pour en affirmer l'existence. Les principaux virus en cause ont été isolés, identifiés, leur pouvoir pathogène expérimentalement établi.

Il n'en faut pas moins reconnaître que pour faire la preuve de l'origine virale d'une diarrhée, des difficultés surgissent qu'il convient de surmonter.

En premier lieu, nous trouvons le problème des porteurs sains de virus entéro-pathogènes. La question a été particulièrement étudiée pour le virus poliomyélitique, et la vaccination spontanée à bas bruit qu'il est en mesure de réaliser chez des sujets sains. Les enquêtes virologiques montrent que 4 à 31 pour cent des sujets sains excrètent des virus.

En second lieu, la grande multiplicité de virus isolés au cours de chaque enquête.

Procédant à des recherches virologiques au cours d'épidémies de diarrhée saisonnière chez le nourrisson, RAMOS-ALVAREZ et SABIN (1958) ont isolé 65 types de virus appartenant à 46 souches **distinctes**:

42 souches de virus ECHO, réparties en treize types:

4 adénovirus

9 Coxsackie

6 virus poliomyélitiques

4 virus non identifiés.

En troisième lieu, un autre obstacle important à l'étude des diarrhées à virus est le faible écart, dans certaines enquêtes épidémiologiques, dans le pourcentage de virus trouvés d'une part chez les sujets indemnes, d'autre part chez les sujets présentant le syndrome diarrhéique en cause. (voir Tableau n° I).

TABIEAU N° I

auteurs	RAMOS-ALVA- VEZ et SABIN	CRAMBLETT et SIEWERS	SOMMERVILLE	YOW MELNICK et coll.
lieu	Cincinnati		Glasgow	Houston
année	1955-1956	1965	1957	1959-1961
saison	été 1955- été 1956		avril à mai	1 année
âge	0 à 4 ans		0 à 5 ans	0 à 2 ans
nombre	153		338	390
% d'entero- virus isolés chez les mala- des	48 à 60	24	59	6,6
% d'entero- virus isolés chez les té- moins	20	0	14	4,4
importance des ECHO	6 fois plus important chez les malades		2 à 3 fois plus fré- quent	1,5 fois plus fré- quent

BEHBEANI et WINNER	WALKER MAC LEAN et coll.	MAC LEAN MAC NAUGH- TON et col.	JONCAS et PAVILANIS	LEPINE et SAMAILLE et coll.
Kansas	Toronto	Toronto	Montreal	France
1966	1959-1960	1960-1961	1958-1959	1961
	5 épidémies de janvier à avril	3 épidémies de mai à avril	juillet à mai	octobre 1960 à octobre 1961
	0 à 2 ans	enfants	enfants	0 à 2 ans
	208	80	74	343
20	6,4	2,5	8	25
0	0	3,6	3	31
	non signifi- catif	idem	idem	

Pour que l'étiologie virale de la diarrhée puisse être affirmée avec certitude, on voudrait, évidemment, que les sujets indemnes soient négatifs, et que les sujets atteints excrètent tous un virus pathogène. Or, les chiffres sont loin de ces principes, et nombreux sont les exemples de diarrhée sans virus et de virus sans diarrhée. L'enquête de RAMOS ALVAREZ et SABIN, qui est l'une des plus étendue et détaillée, indique, en effet, qu'un examen virologique a été positif chez 50 pour cent des enfants atteints de diarrhée, mais aussi chez 20 pour cent des témoins sains. CRAMBLETT et SIEWERS (1965) qui constatent la possibilité de coexistence d'éléments microbiens et d'éléments viraux, donnent pour ces derniers une recherche positive chez 24 pour cent seulement des cas de diarrhée et chez 5 pour cent des sujets sains. SOMMERVILLE (1958) trouve chez les diarrhéiques une réponse virologique positive dans 58 pour cent des cas, et chez les témoins dans 13 pour cent des cas.

BEHBEANI et WENNER (1966) ne trouvent pas de virus entéro-pathogène chez les témoins, mais cette note satisfaisante est combattue par le faible pourcentage de réponses virologiques positives dans le groupe des diarrhéiques: 20 pour cent seulement.

Encore faut-il se montrer satisfait des écarts notés, lorsqu'on consulte d'autres statistiques où les pourcentages sont très voisins entre diarrhéiques et témoins :

RAMOS ALVAREZ et OLARTE (1964) trouvent un virus entéro-pathogène chez 22 pour cent des enfants atteints de diarrhée, mais chez 14 pour cent des témoins.

WALKER et MAC LEAN (1960) apportent les chiffres de 7 pour cent et de 0 pour cent. Puis dans une autre série MAC LEAN (1961) n'identifie qu'un très petit nombre de virus entéro-pathogène chez 2,5 pour cent des malades et chez 4 pour cent des témoins. LEPINE, SAMAILLE, VIRAT, CATTE et SIMON-LAVOINE (1963) étudiant la fréquence et la signification des entérovirus dans les gastro-entérites infantiles, trouvent au cours de celles-ci un virus dans 25 pour cent des cas et chez les témoins dans 31 pour cent des cas, donc inversion des résultats escomptés.

YOW et coll. (1963) enfin, aboutissent à une réponse virologique positive en cas de diarrhée avec une proportion de 6 pour cent, contre 4 pour cent chez les témoins.

En dernier lieu, il faut tenir compte de la possibilité d'une association bactéries et virus, trouvée, selon les auteurs et les enquêtes, avec une fréquence de 3 à 18 pour cent chez les enfants atteints de diarrhée dite à virus.

(Voir tableaux N° II et N° III).

TABLEAU N° II
RAMOS ALVAREZ ET SABIN - (1958)

	1955			1956					
	Diarrhée			Diarrhée			Pas de diarrhée		
	Testés	Positifs		Testés	Positifs		Testés	Positifs	
		Nombre	%		Nombre	%		Nombre	%
Virus seulement	56	19	34	97	34	35	100	17	17
Escherichia coli pathogène seul	15	1	7	86	13	15	64	10	16
Escherichia coli pathogène et virus	15	2.	13	86	13..	15	64	3...	5
Salmonelles seulement	41	1	2	86	4	5	64	0	0
Shigelles seulement	41	1	2	86	2	2	64	0	0
Shigelles et virus	41	3.....	7	86	0	0	64	0	0
Salmonelles et virus	41	0	0	86	0	0	64	0	0

I ECHO 12 et I ECHO 18

... 5 ECHO 7, I ECHO 14, 3 ECHO non classés, I polio type 3, I coxsackie B5 et 2 non classés

... 3 coxsackie A

.... I ECHO II, I Coxsackie B 2 et I non classé.

TABLEAU N° III
LEPINE ET SAMAILLE -1963-

	Gastro-entérites		Témoins	
	Nombre	%	Nombre	%
Examinés	218		125	
Enfants porteurs de bactéries pathogènes	82	37,6	17	13,4
escherichia coli	46		6	
salmonella	25		11	
escherichia coli+ salmonella	8			
salmonella + shigella	1			
shigella	2			
enfants porteur de virus	55	25,2	39	31,2
poliovirus	4		6	
virus ECHO	35		21	
virus coxsackie	8		7	
ADENOVIRUS	8		5	
bactéries enterop. 'hogènes et virus associés	23		8	

COUVREUR, dans une récente étude (1969) faisant le point de la question des diarrhées à virus, affirme que le rôle des virus est certain, ce qu'il appuie sur une série de constatations et d'arguments.

Il y a d'abord les éléments cliniques. Même sans réaliser un syndrome diarrhéique prédominant ou isolé, on connaît le tropisme de certains virus pour le tractus digestif. Des infections à virus Cocksackie, la poliomyélite, les infections à adénovirus ou à virus ECHO, comportent non rarement une symptomatologie digestive. Il y a d'ailleurs parallélisme de fréquence des cas de diarrhée pendant les périodes de l'année où ces virus entéro-pathogènes sont isolés avec le maximum de fréquence: en été et en automne.

En second lieu, il y a les observations d'épidémies circonscrites et dans lesquelles un seul agent pathogène a pu être mis en cause.

- le rôle du virus ECHO 18 (EICHENWALD 1958) isolé au cours d'une épidémie chez les prématurés.
- le rôle du virus ECHO 14 (LEPINE 1965) isolé au cours d'une épidémie chez les nourrissons.
- Cocksackie B type 3 (FELICI, ARCHETTI, RUSSI, BELLOCCHI et MARZI (1962) au cours d'une épidémie à l'hôpital St Marcello en été 1969.
- Cocksackie B type 2 (HEGGIE, SCHULTZ, GUTEKUNST, ROSENBAUM, MILLER (1960).

Et enfin, les vastes enquêtes réunissant un grand nom-

bre de porteurs de gastro-entérite et un nombre comparable de sujets témoins, citons parmi les enquêtes les plus complètes:

- l'enquête de SABIN (1958) qui porte sur 97 malades et 100 témoins et conclue que les virus ECHO sont isolés avec une fréquence six fois plus élevée chez les enfants atteints de gastro-entérite, que chez les témoins.
- l'enquête de SOMMERVILLE (1958) en Angleterre, s'étale sur une année et porte sur 338 enfants avec diarrhée et 115 enfants témoins. La fréquence de l'isolement des virus ECHO est plus grande chez les malades, mais la différence n'est pas statistiquement significative.

Et sans oublier les contaminations de laboratoire qui sont venues apporter une preuve quasi-expérimentale (KLEEN, LEHNER, FINLAND, 1960).

Il faut pour avoir un résultat concluant envisager des critères rigoureux. Le fait d'avoir adopté ceux-ci ou non explique les divergences mentionnées plus haut.

La sélection clinique des témoins est capitale. GERBEAUX (1967) a montré que l'excrétion d'un virus peut se prolonger longtemps après une infection et il cite des cas de sujets excréant un virus Coxsackie A pendant plus de cent jours après l'épisode infectieux initial. Inversement, le virus a pu être excrété avant l'apparition des signes cliniques ce qui a lieu dans la poliomyélite. Pour établir une comparaison entre sujets malades et témoins, il faut donc que ces derniers soient strictement sélectionnés en écartant de leur groupe tous les individus ayant présenté des troubles diges-

tifs dans le mois qui précède le prélèvement ou dans les jours qui suivent.

RAMOS ALVAREZ et SABIN ont calculé que si de tels sujets avaient été inclus parmi les témoins, la proportion de porteurs sains de virus se serait élevée de 13 à 24 pour cent.

BEHBEANI (1966) appliquant ces principes stricts, a réussi dans une enquête réalisée dans le Kansas, à trouver 20 pour cent de porteurs de virus chez les malades, mais aucun cas chez les témoins.

RAMOS ALVAREZ constatent également des différences significatives selon les âges des enfants étudiés. C'est ainsi qu'en prenant tous les âges ensemble, on trouvait 48 % de porteurs de virus chez les diarrhéiques, et 13 pour cent chez les témoins; mais en ne faisant porter les calculs que sur les petits nourrissons de moins de trois mois, la proportion des porteurs de virus malades, est montée à 70 pour cent, tandis que la proportion de virus sains est tombée à 10 pour cent.

Il n'est pas jusqu'aux techniques virologiques utilisées qui n'impriment aux résultats certaines modifications. Le prélèvement sera à la fois rectal et pharyngé, la recherche du virus dans les selles, pratiquée seule, fait tomber la proportion des réponses positives dans 38 pour cent des cas, selon CRAMBLETT. Si l'on pratique l'inoculation à la souris on augmente la proportion des cas positifs de 10 pour cent, selon RAMOS ALVAREZ et SABIN. Ces auteurs montrent que les cultures pour obtenir l'adénovirus seront plus souvent positives sur rein humain que sur rein de singe. La constatation de la présence du virus ne suffit pas à affirmer sa respon-

sabilité pathogène, puisque nombre de sujets sains en sont trouvés porteurs. Il faut encore que la preuve soit faite d'une corrélation entre le virus identifié et les signes cliniques constatés. Cette corrélation se basera sur la sérologie et la constatation d'une ascension significative des anticorps. RAMOS ALVAREZ et SABIN ont constaté dans une enquête épidémiologique mexicaine que plus de la moitié (53 %) des sujets témoins porteurs d'un virus avaient un titre élevé d'anticorps dès le premier prélèvement: 13 pour cent des témoins n'ont pas développé d'anticorps, et 34 pour cent ont eu une ascension significative, du taux des anticorps. Chez les sujets atteints de gastro-entérite, ces proportions ont été respectivement de 6,32 et 62 pour cent.

Il faut reconnaître que l'aspect clinique des diarrhées à virus n'offre aucun caractère spécifique. Classiquement, cependant, le début de la maladie est brutal, explosif, sous la forme de vomissements répétés, plusieurs fois par heure. La diarrhée n'apparaît que tardivement, de 6 à 12 heures après le début. La fièvre est modérée, la diarrhée est aqueuse, jaunâtre, rarement purulente ou sanglante (l'aspect sanglant des matières fécales est caractéristique selon RAMOS ALVAREZ et SABIN, des gastro-entérites associées au virus ECHO), plutôt modérée. Chez l'enfant, la maladie va durer de un à trois jours, elle risque de se prolonger davantage chez le nourrisson. Quant aux grands enfants, ils peuvent présenter un tableau clinique quelque peu différent, vomissements et fièvre, syndromes douloureux abdominal, péri-ombilical ou généralisé, avec peu ou pas de diarrhée.

A l'examen les signes physiques sont modérés, et toujours fonction du degré de déshydratation. On trouve souvent

un pharynx congestif.

Certains virus entéro-pathogènes possèdent leur expression clinique propre. C'est ainsi qu'une injection de la conjonctive fera surtout penser aux adénovirus; qu'un exanthème se voit plus particulièrement dans les infections à virus ECHO; que les virus poliomyélitiques donnent lieu à des myalgies et à une température élevée.

La formule sanguine n'est pas modifiée et le pronostic est excellent. Sauf s'il s'agit d'un très jeune nourrisson et d'une déshydratation massive et foudroyante, le pronostic est favorable.

Le tableau clinique de la diarrhée virale ne se distingue cependant pas de celui des infections microbiennes.

En exemple RAMOS-ALVAREZ et SABIN (1957) comparant les tableaux cliniques, selon qu'il a été ou non isolé un virus dans les selles, montrent:

isolement d'un virus	+	-
total des cas	28	27
hospitalisé	11	13
fièvre	18	19
vomissements	13	16
sang dans les selles	6	3
déshydratation	2	3

Il est impossible de déceler une différence quelconque entre les malades porteurs de virus et les autres enfants diarrhéiques qui n'en étaient pas porteurs.

Chez ces mêmes enfants, les études bactériologiques des selles décelèrent sept fois des bactéries pathogènes.

La signification de cette association virus-bactérie est inconnue, mais illustre les difficultés du problème étiologique des diarrhées infantiles.

(voir tableaux II et III).

EICHENWALD, ABABIO et ARKY ont récemment suivi une épidémie de diarrhées dans laquelle un virus ECHO type 18 a pu être isolé. Le tableau clinique ainsi provoqué a été décrit:

dans l'ensemble, l'affection n'a pris aucun caractère particulier de gravité. En ce qui concerne la température, on a trouvé aussi bien des élévations thermiques importantes que des hypothermies. Une distension abdominale a été constatée dans deux cas sur douze. Six enfants étaient somnolents. L'examen physique a été par ailleurs négatif, en particulier sans atteinte des muqueuses. La diarrhée a persisté pendant un à cinq jours, en moyenne trois jours. Les selles ont été au nombre de cinq ou six par jour: aqueuses, verdâtres, parfois explosives, sans pus ni mucus; toutefois deux enfants sur les douze ont eu du sang mêlé aux matières fécales.

L'étude des formes épidémiques de la diarrhée à virus apporte des réponses positives sur la réalité de cette étiologie. Des publications relativement nombreuses font état d'épidémies survenues dans des collectivités, avec possibilité d'isoler un virus donné, de faire la preuve de l'infection et de mettre celle-ci en relation directe avec les manifestations cliniques survenues: telles les études de EICHENWALD, FELICI, GERBEAUX, de LEPINE, de RAMOS-ALVAREZ et SABIN (voir tableau IV).

Nous allons y revenir à propos de l'isolement et de l'identification des virus responsables de ces épidémies. Il existe également des cas sporadiques dont l'étiologie est indéniable.

TABLEAU IV

Principaux signes cliniques dans trois études faites à l'occasion d'épidémies survenues dans des collectivités.

- I - FELICI, ARCHETTI, RUSSI, BELLOCHI et MARZI (1962)
Coxsackie B type 3
- II - HEGGIE, SCHULTZ, GUTEKUNST, ROSENBAUM, MILLER (1960)
Coxsackie B type 2
- III - KJELLEN, ZETTERBERG et SVEDMYR (1957)
Adénovirus type 3

	I	II	III
fièvre	100 %	75 %	87 %
céphalées	64	40	74
diarrhée	54	40	35
conjonctivite			48
rhinite		35	30
pharyngite		60	91
nausées	25		26

Les virus en cause

Dans les diarrhées infantiles saisonnières, épidémiques, ce sont certainement les virus ECHO qui occupent la place principale.

Une étude épidémiologique a été réalisée dès 1958 par

RAMOS-ALVAREZ et SABIN (voir tableau N° II). Sur 153 enfants atteints par une épidémie de diarrhée au cours de l'été, et comparés à 100 enfants témoins, sans syndrome digestif. On a isolé les virus ECHO 8 fois plus souvent chez les malades que chez les témoins.

Pour plus de commodité, les recherches virologiques ont été faites sur des prélèvements au niveau du rectum, et pratiqués le plus précocement possible, dès le début des signes cliniques, à l'hospitalisation, ou lors de la première visite du médecin. Un tampon de coton stérile, humidifié par une solution saline tamponnée, est introduit dans l'orifice anal, tourné sur lui-même puis retiré. Lors des premiers prélèvements la solution contenait 100 unités de pénicilline et 0,1 mg de streptomycine, et un seul prélèvement était fait par enfant. Par la suite, pour accroître les chances d'obtenir une réponse positive, on a fait deux prélèvements par enfant et l'on a supprimé les antibiotiques, la conservation se faisant à - 20°. Lors des examens, on a ajouté sur le spécimen utilisé pour isoler le virus, assez de pénicilline et de streptomycine pour atteindre une concentration de 2.000 unités de la première et 2 mg de la seconde par millilitre. Par la suite encore, on a ajouté de la mycostatine à la concentration de 150 unités par millilitre. En cas d'acidité de l'extrait du tampon, deux ou trois gouttes de solution bicarbonatée à 4,4 % amenaient le pH à 8. Les cultures ont été faites sur du tissu rénal de singe, le milieu étant conservé tel quel dans les premiers essais enrichis au bout de quatre jours par une addition de milieu, dans les essais ultérieurs. Pour que la comparaison entre les prélèvements faits chez les malades et ceux faits chez les témoins soit aussi valable que possible, toutes les conditions

ont été identiques. Une première identification a été faite avec des stocks de virus poliomyélitiques, ECHO et Coxsackie en utilisant les antisérums correspondants.

Sur le premier groupe d'enfants étudiés, 56 cas de diarrhée, on a isolé un virus poliomyélitique de type sérologique I dans 5 % des cas; dans une seconde série de 97 enfants atteints de diarrhée, un virus poliomyélitique a été identifié dans 3 % des cas; chez les 100 témoins on a trouvé un virus poliomyélitique de type sérologique II, dans 3 % des cas.

- Un Virus Coxsackie de type sérologique A9 a été isolé dans 9 % des 56 enfants atteints, puis dans la seconde série chez 4 % des malades; et dans 6 % des 100 enfants témoins.
- Un adénovirus a été isolé dans 2 % des 56 enfants diarrhéiques de la première série, dans 3 % des 97 enfants diarrhéiques de la seconde série, mais chez aucun des 100 **témoins**.
- Un virus ECHO a été isolé chez 21 % des 56 enfants atteints chez 31 % des 97 enfants atteints, et chez 5 % des 100 témoins. Ces virus ECHO étaient eux-mêmes de types sérologiques différents 6, 18, 10, 19.

Enfin un virus pathogène lors de l'inoculation à la souris mais sans identification sérologique possible, a été isolé chez 5 % des enfants diarrhéiques de la première série, chez 3 % des 97 enfants de la seconde série, et chez aucun des témoins.

Les anticorps neutralisants obtenus dans le sérum des enfants atteints de diarrhée à la phase aiguë de la maladie puis au cours de la convalescence, ont été titrés pour les différents virus des 24 cas. A la phase aiguë de la maladie il n'existait pratiquement pas d'anticorps neutralisants

le sérum correspondant, alors qu'un taux appréciable, faible ou élevé, a été trouvé au cours de la période de convalescence.

La comparaison des recherches virales et des examens bactériologiques a montré par ailleurs que le virus trouvé isolément chez 34 % et 35 % des enfants atteints de diarrhée dans deux séries successives, est beaucoup plus souvent le responsable du syndrome digestif, qu'un germe entéro-pathogène isolé. La présence d'un colibacille pathogène isolé a été de fréquence identique dans le groupe des diarrhées et dans le groupe témoin .

Par contre, l'association virus-Esch.Coli a été trouvée beaucoup plus fréquemment: dans 15 % des cas, chez les enfants atteints du syndrome diarrhéique, que chez les témoins (5 %).

Chez les enfants atteints, en cas d'infection double, à la fois virale et microbienne, c'était surtout un ECHO qui était en cause, alors que chez les témoins, toujours en cas d'infection double, microbienne et virale, ce fut le Coxsackie qui était présent. Dans les diarrhées par Shigella et Salmonella dans la première série, aucun virus n'a été trouvé associé; dans la seconde série, un entérovirus leur était associé.

En totalisant les deux séries d'enfants étudiées, on peut dire qu'un virus isolé a été trouvé dans 34 et 35 % des enfants atteints de diarrhée, et dans 17 % des témoins.

Un Esch.Coli pathogène a été trouvé dans 7 % de la

première série de malades et dans 15 % de la seconde série et chez 16 % des témoins, germe pathogène isolé sans virus associé;

une coexistence de virus et d'Esch.Coli a été trouvée chez 13 % de la première série, 15 % de la seconde série des malades et chez 5 % des témoins.

Une salmonella seule, sans virus, a été isolée dans 2 % des cas de diarrhée de la première série, dans 5 % de la seconde série mais dans aucun des cas des témoins;

Une salmonella associée à un virus entéro-pathogène n'a été isolée dans aucun des cas, ni chez les enfants atteints de diarrhée ni chez les témoins;

Une shigella isolée a été trouvée dans 2 % des cas des deux séries de diarrhéiques, chez aucun des témoins;

Enfin, une association Shigella et virus n'a été constatée que dans 7 % des cas de diarrhée de la première série mais ni dans la seconde série, ni chez les témoins. Certaines souches, certains types sérologiques seulement sont trouvés associés à une infection microbienne, alors que certains types de virus, en particulier ECHO n'interviennent pas dans ces infections mixtes.

Les résultats obtenus incitent à penser que ces diarrhées saisonnières du jeune enfant ne correspondent pas à une entité bien définie, mais plutôt à des infections transitoires dues à de très divers virus et bactéries entérogènes connus plus particulièrement comme capables de provoquer diarrhée et vomissements, éléments cliniques appartenant à

une symptomatologie infectieuse plus vaste. Il n'en reste pas moins que les virus et germes microbiens entéro-pathogènes sont les responsables d'au moins 80 % des syndromes diarrhéiques observés, que ces agents pathogènes interviennent isolément ou en association, avec la répartition approximative suivante:

- infections microbiennes entéro-pathogènes seules : Esch.Coli Shigella, Salmonella, dans 22 % des cas;
- virus entéro-pathogènes seuls: ECHO, Coxsackie A et B, virus poliomyélitiques et adénovirus dans 44 % des cas;
- infections mixtes, à la fois microbiennes et virales, dans 15 % des cas.

Une étude analogue a été faite par EICHENWALD, ABABIO et col.. à propos de deux épidémies de diarrhée cliniquement bénignes et pour lesquelles on a tenté d'isoler un germe entéro-pathogène responsable. Une première série de cas a concerné des nouveaux-nés et des prématurés, une seconde des enfants nés à terme et des nourrissons plus âgés.

EICHENWALD compare l'état actuel de la virologie avec l'utilisation des cultures de tissu, à ce que fut 70 ans plus tôt la bactériologie, confrontée avec la découverte et l'identification de multiples germes nouveaux. Actuellement, le problème principal en virologie n'est plus tant d'isoler de nouveaux agents que de déterminer, pour les virus déjà connus leur rôle dans la réalisation de certains états pathologiques. Mais il ne suffit pas d'établir la coexistence chronologique de virus d'observation courante avec une entité pathologique définie, pour démontrer que cet agent particulier est bien le

responsable de la maladie observée. Avant qu'un virus soit considéré comme la cause d'une affection déterminée, il faut obtenir bien des preuves dont les plus significatives sont celles fournies par les méthodes épidémiologiques.

Dans les observations de EICHENWALD et collaborateurs, la responsabilité de la souche ECHO 18 dans l'étiologie des cas de diarrhée observée chez les nourrissons a été établie d'après les cinq données suivantes:

- I - une infection d'origine virale a été constatée chez tous les enfants présentant un syndrome diarrhéique, mais chez aucun des enfants demeurés bien portants.
- II- chez tous les enfants atteints, il a été constaté une élévation du taux des anticorps vis-à-vis du virus ECHO 18; élévation en rapport chronologique évident avec la maladie;
- III- le virus ECHO 18 a été isolé chez des nouveaux-nés du service des prématurés, mais seulement au cours de l'évolution de l'épidémie. Le virus n'a été présent ni avant le début de l'épidémie, ni après son extinction.
- IV - Une seconde épidémie s'est produite parmi d'autres enfants dans un service différent du même établissement, après contact avec une infirmière chez laquelle une excrétion de virus ECHO 18, a pu être constatée. Ici encore, il y a eu une relation nette entre la présence du virus d'une part, et la survenue de phénomènes diarrhéiques d'autre part;
- V - Selon l'expérience de EICHENWALD, le virus ECHO 18 n'est

pas un agent pathogène d'observation courante. Cet auteur n'a pas réussi à l'isoler de cent spécimens de fèces recueillis chez de jeunes enfants atteints de divers types de maladies.

Les analyses statistiques, les examens immunologiques et les observations épidémiologiques permettent donc la conclusion selon laquelle deux épidémies distinctes, encore que reliées entre elles par un contact infectant connu, relèvent bien de cette étiologie virale. Il est intéressant de constater que le virus ECHO 18 s'est comporté comme un agent pathogène du tout ou rien.

Chez tous les enfants porteurs du virus, la diarrhée s'est invariablement produite. Il ne semble donc pas que le virus ait pu entraîner une infection infra-clinique puisque la fréquence de sa présence et la fréquence du syndrome diarrhéique sont superposables.

LEPINE, SAMAILLE et coll. (1960) ont isolé un virus ECHO 14 au cours d'une épidémie de crèche:

Sur 3 cas de gastro-entérite et 20 enfants en contact, on a retrouvé 15 souches de virus ECHO 14.

La preuve de l'infection a été apportée chez un certain nombre de sujets par l'ascension du taux des anticorps neutralisants.

Les virus ECHO semblent les grands responsables de ces diarrhées tous leurs types pouvant intervenir, aussi bien le type 11, que le type 14 ou le type 18.

En seconde position de fréquence, mais loin derrière les

virus ECHO, on trouve les virus Coxsackie, dont la fréquence ne dépasse pas 7 à 8 % des malades. Ce sont des cas sporadiques et non des épidémies qui sont alors en cause. Ici encore, les différents types ont été isolés: A4, A9, A17, A20; B2, B3, B4, B5. Cependant, des épidémies de Coxsackie ont été signalées par GERBEAUX et COUVREUR (1967) et MAKOWER (1967).

D'autres observations montrent le rôle des Coxsackies
B : -Heggie 1960: Coxsackie B2 (voir tableau IV).
12 % des sujets atteints de diarrhée étaient porteurs de virus se répartissant ainsi:

78 % de coxsackie B2
12 % d'adénovirus type I
 echo
 polio
 coxsackie B

- FELICI 1962 : épidémie à l'hôpital St Marcello en 1959
(voir tableau IV),
trouve du virus Coxsackie B2 chez 53 % des malades et chez
12 % des sujets contacts.

L'enquête épidémiologique de Mexico, réalisée par RAMOS-ALVAREZ et SABIN, a permis d'établir la responsabilité des adénovirus chez 8,5 % des sujets atteints de diarrhée et chez 0,6 % des témoins indemnes.

Ainsi que l'étude de KJELLEN et ZETTERBERG, sur une épidémie de fièvre pharyngo-conjonctivale, causée par un adénovirus 3, s'accompagnant de diarrhée dans 35 % des cas (Voir tableau IV).

Le rôle des virus poliomyélitiques paraît peu important dans des cas sporadiques ils ont été isolés au plus dans 6 % des cas, et plus souvent, ils n'ont pas été retrouvés.

Enfin, dans environ 6 % des cas, des virus ont été isolés qui n'ont pu être identifiés, encore qu'il s'agisse presque toujours d'entérovirus.

La réalité de la diarrhée virale ne saurait donc être discutée; mais le rôle des virus est certainement limité au regard des autres agents étiologiques d'infection. L'origine virale moyenne de diarrhée est de l'ordre de 13 % avec selon les statistiques des extrêmes de fréquence entre 9 et 38 %; les diarrhées provoquées par des bactéries isolées représentent une moyenne de 14 % des cas, avec des extrêmes de 9 à 33 %; une association virus-bactéries étant en cause dans 7 % des diarrhées en moyenne, avec des chiffres extrêmes de 3 à 18 %. On peut donc donner à 34 % des diarrhées une origine par agent pathogène, alors que dans 66 % des cas, aucun élément ne peut être isolé dans l'état actuel des techniques de laboratoire. Par ordre de fréquence décroissante, on incriminera donc les virus ECHO, types II, 14, 18, responsables d'épidémies. Puis viennent les adénovirus, présents selon les statistiques dans I à II % des diarrhées; les virus poliomyélitiques, non retrouvés souvent, et dont la fréquence ne dépasse pas 6 % des cas; finalement, les virus Coxsackie, appréciés au plus dans 5 % des cas et souvent non retrouvés.

Avec COUVREUR et GERBEAUX, nous dirons que dans les diarrhées infantiles, le rôle des virus diffère de celui des bactéries. Dans la majorité des cas, en effet, la diarrhée est la conséquence directe, obligatoire, des infections bactérien-

nes; en cas d'infection virale, la diarrhée ne peut être considérée que comme un symptôme inconstant de la virose. Il n'en reste pas moins qu'une diarrhée isolée peut relever d'une étiologie virale, ce qui doit être reconnu afin d'adopter l'attitude thérapeutique appropriée, très différente de celle qui sera dictée par une diarrhée d'origine bactérienne et, a fortiori, parasitaire.

Pour terminer notre travail sur une note pratique, nous dirons que la diarrhée virale est généralement bénigne, la déshydratation reste modérée, et l'hospitalisation est rarement nécessaire. Les mesures diététiques sont celles qui s'imposent dans toutes les diarrhées, à savoir un arrêt de l'alimentation, une réhydratation à l'eau sucrée, en prises très fractionnées, de trente ou quarante grammes par heure. Les boissons apportant un excès de sodium doivent être évitées.

Si la perte de poids est importante, atteignant 6 pour 100, la réhydratation par perfusion intra-veineuse est à envisager. Elle s'impose si la perte de poids atteint ou dépasse 10 pour 100.

Mais ce sont surtout des contre-indications médicamenteuses qui doivent être soulignées, et qui montrent toute la nécessité d'un diagnostic étiologique positif et différentiel. En effet, les antibiotiques n'ont aucune indication; aucune flore microbienne pathogène n'est ici à combattre et les antibiotiques n'agissent pas sur les virus.

Les anti-émétiques, malgré l'importance possible des vomissements sont à proscrire, de même que les anti-hista-

miniques et les dérivés de la phénothiazine.

Les pansements digestifs ne sont absolument pas indiqués ils sont jugés irrationnels, puisque le trouble essentiel de la maladie est une perturbation au niveau du milieu intracellulaire, comme l'a montré WEBB et WALLACE.

Le syndrome douloureux peut être important, et certains auteurs ont songé à le soulager par l'élixir parégorique, ce qui peut être dangereux, si les doses données sont excessives

IV - CONCLUSIONS

- I - La diarrhée peut être un symptôme d'accompagnement de très nombreux états pathologiques. Mais parfois elle se présente comme un trouble isolé, dont il convient de trouver la cause. On a donc cherché à établir une classification des états pathologiques pouvant se présenter initialement comme une diarrhée chronique, ou récidivante, qui persistera aussi longtemps que son étiologie n'aura pas été établie et combattue.

- II - Les formes étiologiques les plus faciles à diagnostiquer sont microbiennes et parasitaires. Mais une classification étiopathogénique des diarrhées chroniques de l'enfance, ni infectieuses ni parasitaires, a été récemment proposée: diarrhées par déficit des sels et acides biliaires: diarrhées chroniques par déficit des ferments pancréatiques, dont la principale est la mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas; diarrhées des enzymopathies intestinales, avec les intolérances congénitales aux différents sucres; avec la maladie coeliacique, ou sprue infantile, avec les allergies aux protéines, au lait;
diarrhées par lésions intestinales, inflammatoires, néoplasiques, malformatives, chirurgicales.
diarrhées par blocage du drainage lymphatique.

- III - Lorsque toutes ces étiologies manquent, le diagnostic étant facile, puisque la diarrhée n'est qu'un épiphénomène, lorsque ni une infection, ni une parasitose, ne sont en cause, on peut être amené, surtout s'il s'agit de formes épidémiques, à envisager la diarrhée à virus, qui a été longtemps discutée. Mais les progrès de la virologie ont permis d'isoler les types et les souches susceptibles d'être responsables d'une diarrhée se présentant comme un syndrome isolé, bénin, de courte durée, dans lequel par ordre de fréquence décroissante on trouvera les virus ECHO, surtout de type II et I8, les virus de Coxsackie, les virus polioomyélitiques, les adénovirus, enfin parfois des virus non identifiés.
- IV - L'isolement et l'identification d'un virus responsable de diarrhées infantiles, sporadiques ou épidémiques, ont surtout des incidences pratiques d'abstention thérapeutique. Les antibiotiques sont contre-indiqués, les anti-émétiques, les anti-histaminiques, les dérivés de la phénothiazine, sont à éviter. Tout se borne à une réhydratation en fonction des pertes pondérales, par voie buccale ou par voie intra-veineuse; en arrêt de l'alimentation, remplacée par des prises d'eau sucrée très fractionnées. Le pronostic est bon, le seul risque étant une déshydratation massive et rapide non freinée à temps. Mais l'intérêt de ces diarrhées virales réside surtout dans la prévention d'erreurs de diagnostic entraînant des décisions thérapeutiques inutiles et parfois même dangereuses

Vu :

Le Président :

Signé : JULIEN MARIE

Vu :

Le Doyen :

Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine

Signé : G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de PARIS

Monsieur MALLET

V - BIBLIOGRAPHIE

- I - BEHLEANI, WINNER
Infantile diarrh a a study of the etiologic role of
viruses.
Journal Dis. child. 1966 III573 : 623-633
- II - BERGAMINI F. et ANDREONI O.
Indagini batteriologiche e virologiche in 60 casi
sporadici di gastroenterite infantile
Boll. ist. Sieroter Milanese 1960 39 : 516
- III - BERGAMINI F. et BONNETTI F.
Epidemic episode of acute gastroenteritis from echo
II virus in a foundling hospital
Boll inst. Sieroter Milanese 1960 39 : 510-515
- IV - BUDDINGH G.J. and DODD K.
Stomatitis and diarrh a of infants caused by a hi-
therto unrecognized virus
The journal of Pediatrics 1944 25 : 105
- V - COUVREUR
Diarrh es   virus
Presse M dicale 1969 77 : 887-888
- VI - CRAMBLETT H.G. et SIEWERS
The  tiology of gastro-enterites in infants and
children, with emphasts on the occurence of simulta-
neous mixed viral bacterial infections
Pediatrics 1965 35 : 885
- VII - EICHENWALD H.F., ABABIO A., ARKY AM. et HARTMAN A.P.
Epidemic diarrhea in premature and older infants
caused by echo virus type 18
J. Amer. med. Assoc. 1958 166: 1563-1566
- VIII- E.M.C. P diatrie
- IX - FELICI A., ARCHETTI I., RUSSI F., BELLOCCHI C. and
MARVI F.
Contribution to the study of Diseases caused by the
Coxsackie B group of viruses in Italy. Role of Cox-

- sackie B virus type 3 in Summer Diarrheal infections
in enfants and children
Archiv für die Gesante Virusforschung 1962 II: 592
- X - GERBEAUX et COUVREUR
Une épidémie de gastro-entérite associée à un virus
Coxsackie A.
Journée Parisienne de Pédiatrie. 1967 287-302
- XI - GIOVANARDI A et BERGAMINI F.
Epidémiologie des infections à virus ECHO
Archiv für die Gesante Virusforschung 1963 13 : 182
- XII - GOODALL J.F.
The winter vomiting disease. A report from general
practice
British Med. J. 1954 I : 197
- XIII- GORDON I., INGRAHAM H.S. and KORN R.F.
Transmission of epidemic gastro-enteritis to human
volonters by oral administration of fecal filtrates
Journal of experimental medecine 1947 86: 409
- XIV - GORDON I., MENEELY J.E., CURRIE G.D. and CHICOINE A.
Clinical laboratory studies in experimentally induced
epidemic of non bactériel gastro-enteritis
Journal of laboratory and clinical medecine
1953 41 : 133
- XV - GORDON I.
the non amebic non bacillary diarrheal disorders in
american journal of tropical medicine 1955 4: 739-755
- XVI - GROSSO E. et BERGAMINI F.
Sindrome gastrointestinale infantile epidemior da ente-
ro virus (Echo 14, Echo 9 e poliovirus di tipo 3).
Boll. ist. sieroter Milanese 1960 39: 495
- XVII- HEGGIE A.D., SCHULTZ I., GUTEKUNST R.R., ROSENBAUM M.
MILLER L.F.
an outbreak of a Summer febrile disease caused by Cox-
sackie B2 virus
Am. J. Publ. Health 1960 50: 1342

- XVIII- HIGGINS A.R.
Un cas de diarrhée virale
The American Journal of medecine 1956 21: 157
- XIX - HODES H.L.
Etiology of infantile diarrhea in advances in pediatrics
Levine Chacago 1956 8: 13
- XX - JONCAS J. and PAVILANIS V.
Diarrhea and vomiting in infancy and childhood
Canad. Med. ass. Journ. 1960 82:1108-1113
- XXI - JORDAN W.S., GORDON I and DORRONCE W.R.
A Study of illness in a group of Cleveland families
VII. transmission of acute non bacterial gastro-enteritis to volunteers : evidence for two different etiological agents.
Journal of experimental medecine 1953 98: 461
- XXII - KJELLEN L., WETTERBERG B. and SVEDMYR A.
Epidemic Among Swedish children caused by adenovirus type 3.
Acta Paediatrica 1957 46: 561
- XXIII- KLEIN J.O., LERNER A.M. and FINLAND M.
Acute gastro-enteritis associated with echo virus type II
American Journ. Med. Sci. 1960 240: 749-753
- XXIV - KOJIMA S., FUKUMI H. et ISHIMARU T.
Epidemiology of infectious diarrhea
Japanese Journal of medical science and biology
1953 6 : 69
- XXV - LEPINE P., SAMAILLE J., MAURIN J., DUBOIS O., et Mme CARRE
Is olement du virus ECHO 14 au cours d'une épidémie de crèche de gastro-entérite
Annales de l'Institut Pasteur 1960 99: 161

- XXVI - LEPINE, SAMAILLE, VIRAT, CARRE, SIMON-LAVOIS
Enquête sur la fréquence et la signification de
l'isolement des enterovirus au cours des gastro-
entérites infantiles.
Archiv. für die Gesante Virusforschung
1963 13: 201-210
- XXVII - LIGHT and HODES H.L.
Studies on epidemic diarrhea of the new-born. Isola-
tion of a filterable agent causing diarrhea in cal-
ves
Amer. Journal of public Health 1943 33: 1451
- XXVIII- MAC LEAN D.M., MAC NAUGHTON G.A. and WYLLIE J.C.
Infantile gastro-enteritis further viral investiga-
tions
Canad. Med. Ass. Journal 1961 85:496-497
- XXIX - MELNICK J.L., EMMONS J., COFFEY J.H. and SCHOOF H.
Seasonal distribution of coxsackie viruses in urban
servage and flies
Am.J. Hyg. 1954 59: 64
- XXX - MOSCOVICI C., GINEVRI A., KEMPE H.
Amer.J. dis. Children 1959 98:139-143
- XXXI - ORMSBEE R.A. et BELL E.J.
Amer. J. Publ. Hlth 1957 47: 1405-
1413
- XXXII - RAMOS ALVAREZ M.
Cytopathogenic enteric viruses associated with
indifferentiated diarrheal syndromes in early chil-
dhood
Amer. New-York acad. Science 1957 67: 326
- XXXIII- RAMOS ALVAREZ M. et SABIN A.B.
Enteropathogenic viruses and bacteria. Role in summer
diarrheal diseases of infancy and early childhood.
Jama 1958 164:147
- XXXIV - RAMOS ALVAREZ M. et OLARTE S.
Diarrheal diseases of children the occurence of
enteropathogenic viruses and bacteria
Amer. J. dis. Child 1964 107:218

- XXXV - REIMANN H.A., HODGES J.H. and PRICE A.H.
Epidemic diarrhea nausea and vomiting of unknown
cause.
Jama 1945 I: 127
- XXXVI - REIMANN H.A., PRICE A.H. and HODGES J.H.
The cause of epidemic diarrhea nausea and vomiting
(viral dysentery?)
Proceedings of the society for experimental biology
and medicine 1945 59:8
- XXXVII - ROUX P., KALN E., MALHERBE H. and CASSEL R.
The role of enteripathogenic bacteria and viruses
in acute diarrheal disorders of infancy and child-
hood in Johannesburg.
S.A. Med.J. 1963 37: 256
- XXXVIII- SOMMERVILLE R.G.
Enteroviruses and diarrhea in young persons
Lancet 1958 1348-1349
- XXXIX - TAYLOR R.M., HURLBUT H.S.
The isolation of coxsackie-like viruses from mos-
quitoes.
Journal egypt. Med. Ass. 1953 36: 489
- XL - TRAVASSOS J. and others
occurrence of coxsackie virus in Rio de Janeiro
Isolation of virus from infants with gastroenteric
disturbances
Ann. microbiol. 1953 2: 83-88
- XLI - WALKER S.J., MAC LEAN D.M., ROY T.E., MAC NAUGHTON
G.A. and TILBLES J.A.R.
Infantile gastroenteritis a search for viral patho-
gens.
Canad. Med. assn. journal 1960 83: 1266-
1267
- XLII - YAMAMOTO A., ZENNOYOSI H., YANAGITA K., and KATO S.
Researk in the causative agent of epidemic gastro-
enteritis which prevailed in japan in 1948.
The Japanese Medical Journal 1948 I: 379
- XLIII - YOW M.D. et coll.
Enteroviruses in infantile diarrhea
Am. J. Hyg. 1963 77: 283

